

LaDR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen



Themenheft

Familiärer Darmkrebs



Ihr Labor vor Ort



Der LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen ist ärztlich und inhabergeführt. Um die 17 regionalen Facharztlabore herum sind bundesweit mehr als 3000 Mitarbeiter tätig, davon über 170 Laborärzte, Humangenetiker, Mikrobiologen, Pathologen und Naturwissenschaftler sowie Spezialisten aus klinischen Fachgebieten. Seit 75 Jahren steht der LADR Laborverbund mit ärztlicher Tradition für labormedizinische Qualität und Beratung. Die LADR Fachlabore versorgen bundesweit gemeinsam mit den kooperierenden Laborgemeinschaften mehr als 20000 Ärztinnen und Ärzte im Interesse der Patienten. Darüber hinaus vertrauen über 370 Kliniken ihre Analytik den Laboratorien des LADR Laborverbundes an.

Themenheft

Familiärer Darmkrebs

Stand 01/2020

Inhalt

Genetische Beratung und Diagnostik als Schlüssel zur gezielten Krebsfrüherkennung und Prävention!	4
• Welche Formen von erblichem Darmkrebs werden unterschieden?	6
• Wann besteht der Verdacht auf erblichen Darmkrebs?	6
• Wie wird familiärer (erblicher) Darmkrebs vererbt?	7
Lynch-Syndrom / Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)	8
• Definition des HNPCC-/Lynch-Syndroms	8
• Genetik	9
• Pathologie	9
• Ablauf der HNPCC-Diagnostik	10
• Wem sollte eine molekularpathologische bzw. genetische Mutationsanalyse angeboten werden?	12
• Erkrankungsrisiken für Genträger/-innen	12
• Vorsorgeprogramm für Patienten/-innen mit HNPCC	13
• Vorsorgeprogramme	14
Familiäre adenomatöse Polyposis und Polyposis-Syndrome	15
• Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), attenuierte FAP (AFAP), <i>MUTYH</i> -assoziierte Polyposis (MAP)	15
• Vorsorgeprogramm und Therapie	16
• Nicht-adenomatöse Polyposis-Syndrome	18
• Vorsorgeprogramme	19
Umfassende interdisziplinäre Beratung betroffener Familien ist von entscheidender Bedeutung	20
Wie wird eine genetische Untersuchung veranlasst?	22
Fachliteratur	23

Genetische Beratung und Diagnostik als Schlüssel zur gezielten Krebsfrüherkennung und Prävention!

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen nach dem Brustkrebs der zweit- und bei Männern nach Prostata- und Lungenkrebs der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Jährlich werden in Deutschland ungefähr 60 000 Neuerkrankungen diagnostiziert, insgesamt sind über 450 000 Menschen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70–75 Jahren. Da Personen mit familiärem Darmkrebs häufig bereits im frühen Erwachsenenalter erkranken, ist die Identifizierung von Risikopersonen, also Familienmitgliedern mit hohem Erkrankungsrisiko, von besonderer Bedeutung. Für Darmkrebs gilt, dass eine möglichst frühe Diagnosestellung die Prognose entscheidend beeinflusst. Die gezielte Erkennung von Krebsvorstufen bei Risikopersonen ermöglicht die Vermeidung einer malignen Entartung und erlaubt speziell bei Darmkrebs eine effiziente Krebsprävention.

In ca. 25% der Familien von Patienten mit Darmkrebs finden sich weitere betroffene Familienmitglieder (Abb. 1). Die Basis der familiären Häufung bei 20% ist im Einzelfall bis heute nur unvollständig verstanden. Hierbei können z. B. Veränderungen in einer größeren Anzahl disponierender Erbanlagen (Polygenie) im Zusammenwirken mit exogenen Einflussfaktoren verantwortlich sein. Wir gehen heute davon aus, dass in ca. 5% aller Fälle die Erkrankung erblich ist und wesentlich als Folge einer zugrunde liegenden Mutation in einem hierfür verantwortlichen Gen entstanden ist. Aufgrund der großen Häufigkeit von Darmkrebs kann es jedoch in einer einzelnen Familie auch zu einer zufälligen Häufung sporadischer Fälle kommen. (Abb. 1).

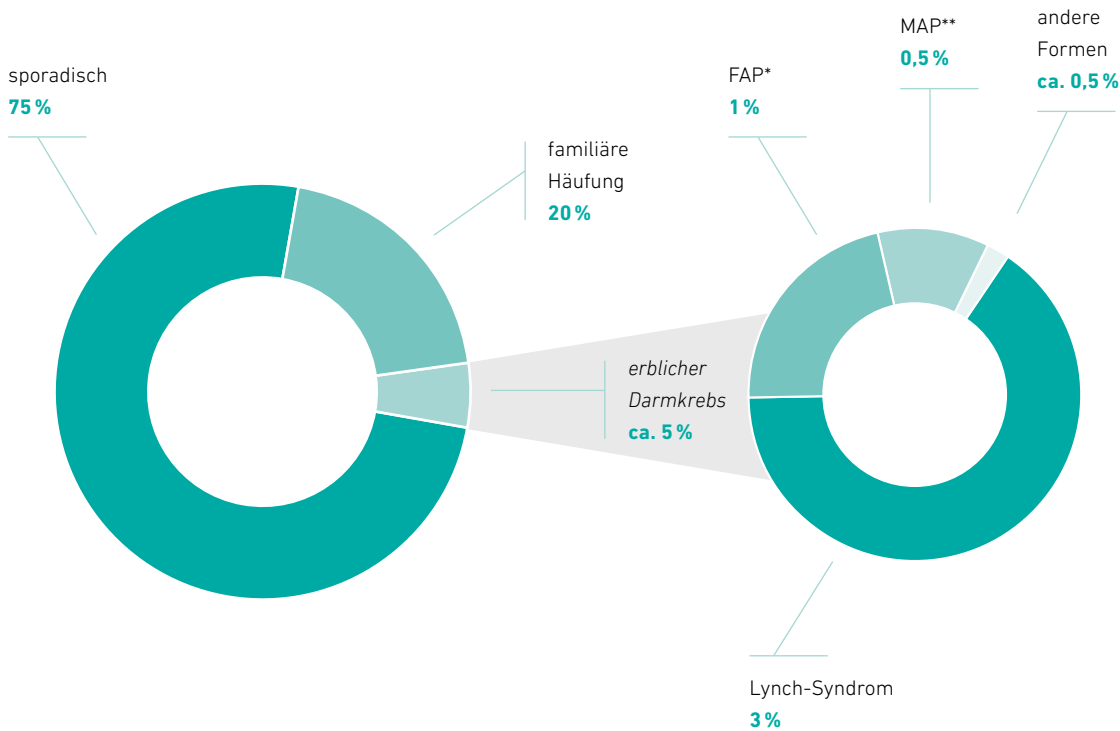


Abb. 1:
Genetische Basis
von Darmkrebs

Ca. 75 % aller Darmkrebsfälle werden als sporadisch angesehen und zeigen in der Regel keine familiäre Häufung. In ca. 20 % sind weitere nahe Verwandte betroffen. In ca. 5 % aller Fälle liegt erblicher Darmkrebs als Folge einer veränderten Erbanlage mit sehr hohem Erkrankungsrisiko vor. Die Häufigkeitsangaben divergieren in der Literatur zum Teil erheblich, sie stellen Anhaltswerte dar.

Daten modifiziert u. a. nach National Institute of Health, National Cancer Institute.

* FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis coli

** MAP: *MUTYH*-assoziierte Polyposis coli

Welche Formen von erblichem Darmkrebs werden unterschieden?

Wichtigster Vertreter unter den erblichen Formen von Darmkrebs ist mit ca. 3% von allen kolorektalen Karzinomen (KRK) das HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer)-/Lynch-Syndrom. Es folgen die Polyposis-Syndrome, von denen die klassische familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) mit ca. 1% der Hauptvertreter ist. Klinisch wird davon eine attenuierte (abgeschwächte) Form (AFAP) mit Mutationen im gleichen Gen (*APC*-Gen) unterschieden. Patienten mit der seltenen *MUTYH*-assoziierten Polyposis (MAP) weisen Mutationen im *MUTYH*-Gen auf. MAP folgt als einzige unter den erblichen Darmkrebsformen einem autosomal rezessiven Erbgang. Während für die genannten Krankheitsbilder adenomatöse Polypen typisch sind, existiert eine weitere Gruppe von Polyposis-Syndromen mit vorwiegend hamartomatösen Polypen wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, die seltene familiäre juvenile Polyposis, und das Cowden-Syndrom. Abb. 1 sowie Tab. 3 (Seite 15) und Tab. 5 (Seite 18) fassen die wesentlichen Formen zusammen.

Wann besteht der Verdacht auf erblichen Darmkrebs?

Typische Hinweise für erbliche Krebserkrankungen, die analog prinzipiell auch für andere erbliche Krebserkrankungen gelten, sind:

- Familiäre Häufung von Darmkrebs bzw. assoziierter Tumore
- Typisches Tumorspektrum
- Frühes Erkrankungsalter
- Mehrere Tumore bei einer betroffenen Person

Wie wird familiärer (erblicher) Darmkrebs vererbt?

Erblicher Darmkrebs folgt in der Regel einem autosomal dominanten Erbgang. Hierbei führt das Vorliegen einer pathogenen Mutation eines Risikogens auf einem der paarigen Chromosomen zur Erkrankung. Hieraus lässt sich ableiten, dass Kinder betroffener Personen bzw. bisher noch nicht erkrankte Anlageträger/-innen ein statistisches Risiko von 50% aufweisen, ebenfalls wieder Anlageträger zu sein und damit selbst auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu tragen. Die mit einer Mutation verbundenen individuellen Erkrankungsrisiken können von den statistischen durchschnittlichen Risiken für Anlageträger/-innen abweichen. Ein Teil der Anlageträger/-innen entwickelt lebenslang keine Krebserkrankung (unvollständige Penetranz). Innerhalb einer Familie kann die Erkrankung darüber hinaus sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (variable Manifestationen

z. B. beim Lynch-Syndrom, unterschiedliches Erkrankungsalter). Eine wichtige Ausnahme von der autosomal dominanten Vererbung erblicher Darmkrebserkrankungen stellt die *MUTYH*-assoziierte Polyposis dar, die einem autosomal rezessiven Erbgang folgt. Hierbei erkranken in der Regel nur Personen einer Generation (Geschwister), die die pathogenen Mutationen in beiden Kopien des *MUTYH*-Gens aufweisen. Ein Erkrankungsrisiko für Kinder von MAP-Patienten besteht hierbei in der Regel nicht bzw. ist äußerst klein. Aus diesem Grunde ist die molekulargenetische Aufklärung als Voraussetzung für die genetische Beratung vor allem bei weniger stark ausgeprägten Polyposis-Syndromen essentiell.

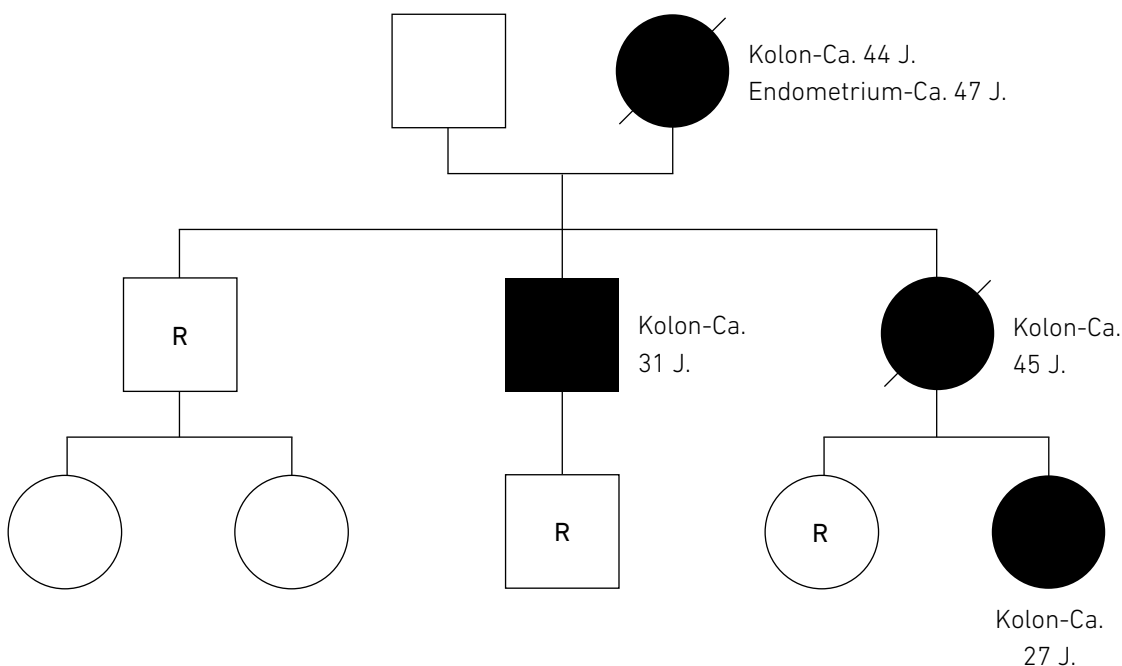


Abb. 2:
Stammbaum einer
Familie mit Lynch-
Syndrom

R: Risikoperson

Lynch-Syndrom / Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

Definition des HNPCC-/Lynch-Syndroms

Das HNPCC-Syndrom ist die wichtigste Form des erblichen Darmkrebs und häufigste genetische Krebsdisposition überhaupt. Da Patienten mit Lynch-/HNPCC-Syndrom in der Regel nur einzelne kolorektale Adenome oder Karzinome aufweisen, die sich klinisch nicht von sporadischen Formen unterscheiden, wurden die anamnestischen Kriterien zur Identifizierung des HNPCC-Syndroms (Amsterdam-Kriterien und die weiter gefassten Bethesda-Kriterien) definiert. Die Diagnose HNPCC kann mithin allein auf Basis dieser anamnestischen Kriterien gestellt werden (Tab. 1). Hierzu zählen daher auch Familien ohne Nachweis einer

pathogenen Mutation in einem Mismatch-Repair (MMR)-Gen im Tumor. Es wird heute (siehe auch AWMF-Leitlinie Kolorektale Karzinome) favorisiert, die Erkrankung bei Anlageträgern mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in einem MMR-Gen als Lynch-Syndrom zu bezeichnen, während für Personen (bisher) ohne nachgewiesene Mutation, die die Amsterdam-/Bethesda-Kriterien erfüllen, die Bezeichnung HNPCC verwendet werden sollte. Die Begriffe werden jedoch häufig synonym gebraucht. Die Bezeichnung Lynch-Syndrom macht darüber hinaus eher deutlich, dass die Erkrankung nicht nur auf kolorektale Karzinome beschränkt ist.

Tab. 1:
Amsterdam-Kriterien
und revidierte
Bethesda-Richtlinie

Amsterdam-Kriterien

Alle Kriterien müssen erfüllt sein

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein
- Wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren

Revidierte Bethesda-Richtlinien

Mindestens eines der genannten Kriterien muss erfüllt sein

- Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patienten mit synchronem oder metachronem kolorektalem Karzinom oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren*, unabhängig vom Alter
- Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H-Histologie** vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

* zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pancreas, Urothel, Gallengang, Dünndarm und Gehirn (meist Glioblastome wie bei Turcot-Syndrom) sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom)

** Vorliegen von Tumor infiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster

Genetik

Das Lynch-Syndrom wird durch Mutationen in einem der DNA-Mismatch-Reparatur (MMR)-Gene verursacht. Etwa jede 500. Person ist Träger einer pathogenen Mutation in einem MMR-Gen. Erst wenn in einer Zelle beide Kopien eines der verantwortlichen Gene eine Mutation aufweisen, kann der Tumor entstehen. Im Falle von erblichen Krebserkrankungen liegt bereits in jeder Körperzelle eine Mutation in einer Genkopie vor, so dass jede auftretende Mutation in der zweiten intakten Kopie des jeweiligen Gens in einer Zelle die Tumorentstehung auslöst (Knudsonsche Zwei-Treffer-Hypothese). Da das Vorliegen einer Keimbahnmutation die statistische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Funktionsverlustes beider Kopien eines Gens (Loss of Heterozygosity, LOH) deutlich erhöht, lassen sich die klinischen, für erbliche Tumorerkrankungen typischen Hinweise (siehe Seite 6: Wann besteht der Verdacht auf erblichen Darmkrebs?) hierdurch erklären. Pathogene Mutationen werden vor allem in den Genen *MLH1* (50 %), *MSH2* (40 %), *MSH6* (7–10 %), *PSM2* (< 5 %) und *EPCAM* (1–3 %) nachgewiesen. Die Entwicklung des Karzinoms setzt jedoch weitere Mutationsereignisse in einer Zelle (z.B. von *K-ras*, *TP53*) voraus.

Pathologie

HNPPC-assoziierte Kolonkarzinome sind meist muzinöse Tumoren, die bevorzugt im rechten Hemikolon auftreten.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI): Zeichen der gestörten DNA-Reparatur sind Verlängerungen kurzer DNA-Wiederholungssequenzen, der Mikrosatelliten (sog. MSI). Sie findet sich bei 10–15 % aller Kolonkarzinome und bei 15–20 % aller Endometrium-Karzinome im Tumormaterial. In Verbindung mit Erkrankungsalter und Familienbefund sind sie jedoch ein konkreter Hinweis für das Vorliegen eines HNPPC-Syndroms. Bei Patienten mit Lynch-Syndrom findet sich in Abhängigkeit von dem beteiligten Gen bei mehr als 80 % eine MSI.

Immunhistochemie: In Abhängigkeit vom beteiligten Gen lässt sich bei ca. 95 % der Patienten mit Lynch-Syndrom immunhistochemisch ein Ausfall von Reparaturproteinen nachweisen. Da die Genprodukte von *MLH1* und *PMS2* sowie *MSH2* und *MSH6* jeweils einen Proteinkomplex bilden, führen z.B. Mutationen im *MLH1*-Gen in der immunhistochemischen Analyse neben dem Ausfall von *MLH1* auch zum Ausfall seines Partnerproteins *PMS2*.

Ein Ausfall von *MLH1* und *PMS2* kann jedoch auch – meist infolge einer Methylierung des *MLH1*-Promotors – im Tumorgewebe auftreten und das *MLH1*-Gen funktionell inaktivieren. Eine *MLH1*-Promotormethylierung kann jedoch auch Folge einer bestimmten somatischen Mutation (V600E) im *BRAF*-Gen sein. Da diese Mutation praktisch nie bei einem erblichen Tumor beobachtet wird, ist das Vorliegen dieser Mutation ein starker Hinweis für einen nicht erblichen Tumor (Abb. 3, Seite 10).

Ablauf der HNPCC-Diagnostik

Die Diagnose HNPCC-/Lynch-Syndrom erfolgt meist unter Berücksichtigung sowohl klinischer, familienanamnestischer, pathologischer und genetischer Informationen. Eine immunhisto-

chemische/molekularpathologische Analyse bei positiven Amsterdam-/Bethesda-Kriterien folgt einem molekularpathologischen Algorithmus (Abb. 3), dem sich meist eine genetische Analyse anschließt.

Abb. 3: Ablauf der der molekularpathologischen Abklärung eines Mismatch-Reparaturdefektes bei klinischem Verdacht auf HNPCC-/Lynch-Syndrom (modifiziert nach AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019). Amsterdam-/Bethesda-Kriterien siehe Tab. 1 (Seite 8)

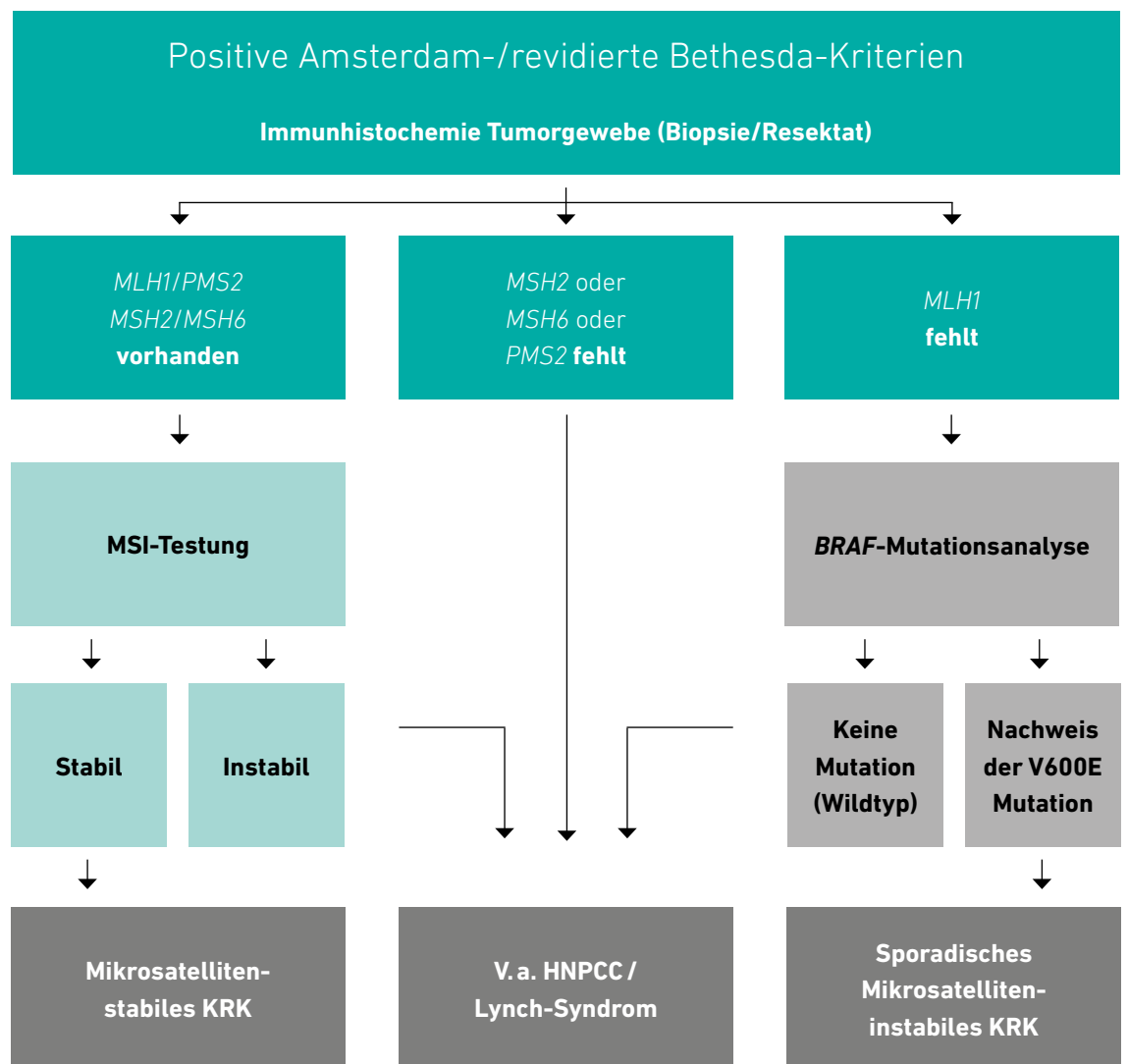


Abb. 4 zeigt den Algorithmus zum Ablauf der genetischen Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf HNPCC-/Lynch-Syndrom. Wichtig ist, dass die Inanspruchnahme der HNPCC-Vorsorge allein von dem Zutreffen der

Amsterdam-/Bethesda-Kriterien abhängt. Die prädiktive Testung von Risikopersonen in der Familie setzt jedoch eine genetische Analyse voraus.

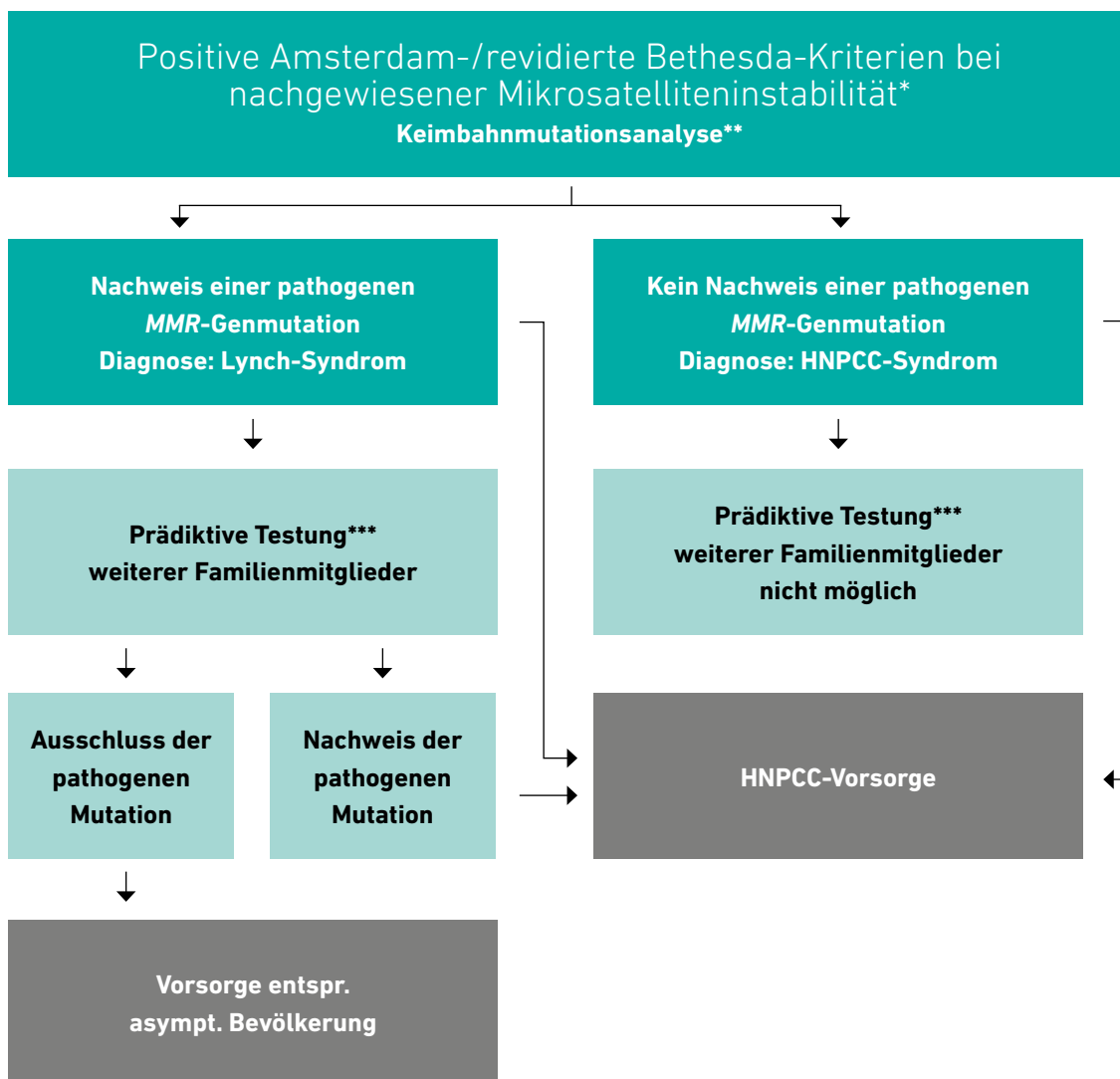


Abb. 4: Schema des Ablaufs der genetischen Diagnostik und Vorsorge bei Patienten mit Verdacht auf HNPCC (modifiziert nach AWMF-Leitlinie Kolo- rektale Karzinome)

* Bei hochgradigem Verdacht auf (V.a.) HNPCC/Lynch-Syndrom und Nichtvorhandensein von Tumorge- webe kann auch direkt eine Mutationsanalyse erfolgen.
 ** Eine diagnostische Keimbahnuntersuchung erfordert eine Aufklärung und Einwilligung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG). Es sollte das Angebot einer genetischen Beratung erfolgen.
 *** Eine prädiktive genetische Diagnostik muss im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen, die eine Qualifikation voraussetzt.

Wem sollte eine molekularpathologische bzw. genetische Mutationsanalyse angeboten werden?

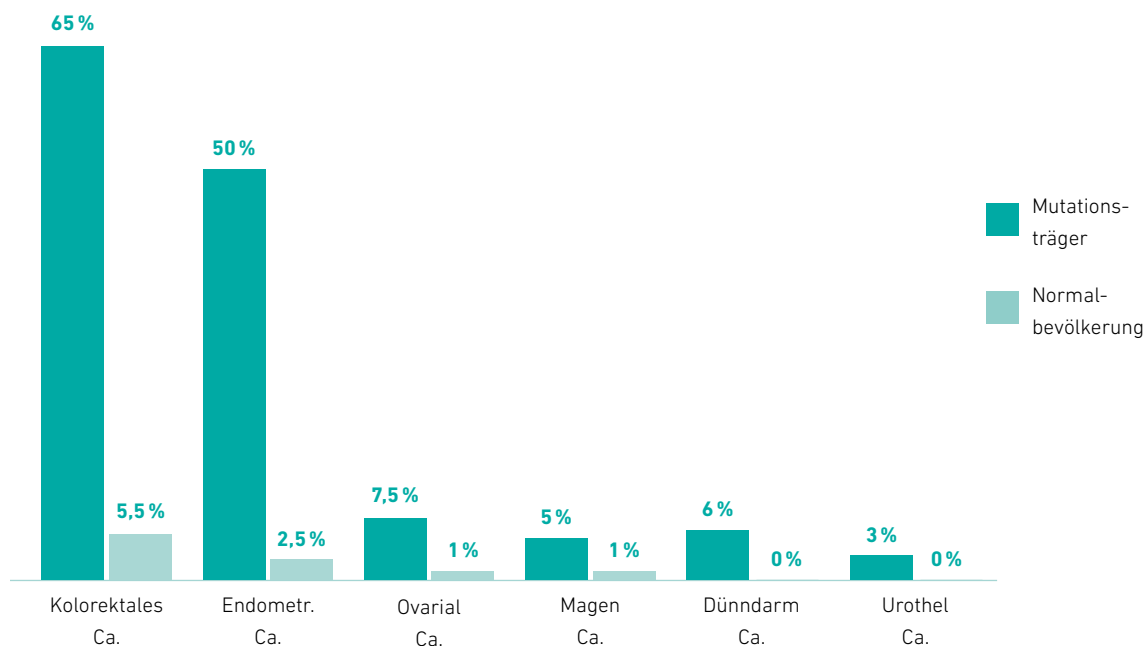
Patienten mit HNPCC/Lynch-Syndrom (die die Amsterdam-/Bethesda-Kriterien erfüllen) kann sowohl eine molekularpathologische (Abb. 3, Seite 10) als auch Mutationsanalyse (Abb. 4, Seite 11) angeboten werden. Die Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik definiert als Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungsposition 11431 (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) für eine Mikrosatellitenanalyse die Erfüllung der Bethesda-Kriterien. Die Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungsposition 11432 (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) für die direkte Analyse der HNPCC-Gene (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) ist gegeben, wenn alle Amsterdam-Kriterien erfüllt sind (Tab. 1, Seite 8).

Erkrankungsrisiken für Genträger/-innen

Wie der Name Lynch-Syndrom auch zum Ausdruck bringen soll, handelt es sich dabei um eine Erkrankung, die mit deutlich erhöhten Risiken für Karzinome auch anderer Organsysteme verbunden ist. Das Risiko von HNPCC-Anlageträgern, mindestens ein HNPCC-assoziiertes Karzinom zu entwickeln, beträgt 80–90 %. KRK treten im Rahmen von HNPCC im Mittel im 44. Lebensjahr auf, vor dem 25. Lebensjahr sind KRK bei HNPCC-/Lynch-Syndrom sehr selten.

Abb. 5 fasst die relevanten Erkrankungsrisiken zusammen. Die Einzelwerte geben Mittelwerte an, die sowohl individuell wie auch abhängig von den beteiligten Genen abweichen können.

Abb. 5: Erkrankungsrisiken für Träger/-innen einer HNPCC-/Lynch-Syndrom-Mutation. Die Risiken variieren für einzelne MMR-Gene. Das KRK-Risiko ist für Männer ca. 10 % höher als für Frauen.



Vorsorgeprogramm für Patienten/-innen mit HNPCC

Nicht in allen Familien gelingt der Nachweis einer pathogenen Mutation. Die AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom führt aus, dass eine molekulargenetische Abklärung auch dann erfolgen kann, wenn keine Mikrosatelliteninstabilität untersucht bzw. nachgewiesen werden konnte. Abb. 5 fasst den Ablauf der genetischen Abklärung und Vorsorge zusammen.

Patienten und Risikopersonen, die die klinischen Amsterdam-/revidierten Bethesda-Kriterien (bei nachgewiesener MSI) erfüllen, sollen sich entsprechend der AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom auch ohne erfolgten Mutationsnachweis dem HNPCC-Vorsorgeprogramm unterziehen.

Risikopersonen (nicht erkrankte nahe Verwandte betroffener Personen) für HNPCC-/Lynch-Syndrom ist mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (in der Regel ab dem 18. Lebensjahr), jedoch vor dem 25. Lebensjahr eine genetische Beratung zu empfehlen. Sobald die krankheitsverursachende Mutation in der betreffenden Familie bekannt ist, sollten Risikopersonen auf die Möglichkeit einer prädiktiven Testung hingewiesen werden.



Eine genetische Beratung zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr ist Risikopersonen zu empfehlen.

Vorsorgeprogramm

Entsprechend der AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird das nachfolgende Krebsfrüherkennungsprogramm für HNPCC-Patienten empfohlen (Tab. 2):

Tab. 2:
Empfohlenes HNPCC-Krebsfrüherkennungsprogramm (nach der AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019)

Altersangabe	Untersuchung	
Ab dem 25. Lebensjahr	Körperliche Untersuchung	Jährlich
	Koloskopie	Jährlich
	Gynäkologische Untersuchung einschließlich transvaginaler Sonographie	Jährlich
Ab dem 35. Lebensjahr	ÖDG	Regelmäßig
	Endometriumbiopsie	Jährlich

ÖDG: Ösophago- Duodeno-Gastroskopie

Die früher empfohlene Ultraschalluntersuchung des Abdomens und die Urinzytologie als Hinweis auf ein Urothel-Ca. sind nicht mehr Bestandteil der aktuellen AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom.

Bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom sollte mit 40 Jahren, bzw. fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, eine prophylaktische Hysterektomie und ggf. Ovarektomie besprochen werden.

Familiäre adenomatöse Polyposis und Polyposis-Syndrome

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), attenuierte FAP (AFAP), *MUTYH*-assoziierte Polyposis (MAP)

Die **familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP)** ist die bekannteste und häufigste kolorektale Polyposis (Tab. 3). Die Diagnose kann mit Nachweis von oft mehr als 100 Polypen, die meist in der 2. Lebensdekade entstehen, in der Regel leicht gestellt werden. In vielen Fällen ist die Familienanamnese zusätzlich wegweisend. Klinisch entwickeln praktisch alle Patienten ein KRK und ca. 75 % extrakolonische intestinale Manifestationen, von denen Duodenal- bzw. Papillenadenome als Präkanzerosen einzuordnen sind. Magenadenome sind bei deutlich weniger als 10 % der Patienten weniger bedeutend. Sie haben darüber hinaus keine potentiell präneoplastische Potenz. Weitere extraintestinale Manifestationen sind Desmoidtumoren, Schilddrüsen-Karzinome, Hepatoblastome sowie harmlose Osteome, Epidermoidzysten oder Pigmentanomalien der Retina (CHPRE).

Bei bis zu 95 % der Patienten mit dem klassischen Bild einer FAP können Mutationen im *APC*-Gen nachgewiesen werden. Bei 20–25 % der Patienten liegt eine Neumutation vor. Darüber hinaus sind Mosaikbefunde bekannt.

Die **attenuierte FAP (AFAP)** ist typischerweise durch weniger als 100 kolorektale Adenome und/oder das im Vergleich zur klassischen FAP etwa 10–15 Jahre spätere Auftreten von Adenomen und kolorektalen Karzinomen gekennzeichnet. In etwa 15–30% der Familien lassen sich Mutationen im *APC*-Gen nachweisen. Im Einzelfall sind die Übergänge zur klassischen FAP fließend.

Die ***MUTYH*-assoziierte Polyposis (MAP)** ist eine wichtige Differenzialdiagnose der FAP. Sie entspricht klinisch derjenigen der AFAP. Aufgrund des autosomal rezessiven Erbgangs ist sie in der Regel nicht mit wesentlich erhöhten Risiken für Kinder verbunden. Eine MAP wird bei 15–20% der *APC*-Mutations-negativen Patienten diagnostiziert. Die Polypen und Karzinome bei den Anlageträgern treten meist später und häufig im proximalen Kolon auf. Bei ca. 0,5 % aller Darmkrebspatienten lassen sich Mutationen in beiden Kopien des *MUTYH*-Gens nachweisen (Abb. 1, Seite 5). Die Heterozygotenfrequenz für eine pathogene *MUTYH*-Mutation in der Normalbevölkerung beträgt ca. 1–2%. Heterozygote Anlageträger/-innen tragen ein leicht erhöhtes KRK-Risiko.

Krankheit	Gen	Polypenzahl	Polypen Lokalisation	Lebenszeitrisiko für KRK	weitere Symptome
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	<i>APC</i>	1 000 bis > 5 000	Dickdarm, Duodenum, (Magen)	100 %	Desmoide, Osteome, CHPRE, Epidermoidzysten, Hepatoblastom, Medulloblastom
Attenuierte FAP (AFAP)	<i>APC</i>	10 bis 100	Dickdarm, Duodenum, (Magen)	80–100 %	Selten
<i>MUTYH</i> -assoziierte Polyposis (MAP)	<i>MUTYH</i>	20 bis Hunderte	Dickdarm, Duodenum, (Magen)	80–100 %	Erhöhte Inzidenz extraintestinaler Malignome, selten Talgdrüsentumore

Tab. 3: Hereditäre gastrointestinale Krankheitsbilder mit vorwiegend adenomatösen Polypen (modifiziert nach Aretz, 2010)

Vorsorgeprogramm und Therapie

Verwandte eines FAP-Patienten, die aufgrund des autosomal-dominantem Erbgangs als Mutationsträger in Betracht kommen, werden als

Risikopersonen bezeichnet. In der AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird das nachfolgende Vorsorgeprogramm empfohlen (Tab. 4):

Tab. 4:
Therapie-/Vorsorgeprogramm bei familiärer adenomatöser Polyposis coli (nach der AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019)

- Bei Risikopersonen sollte **ab dem 10. Lebensjahr im Anschluss an eine humangenetische Beratung der Familie eine prädiktive genetische Diagnostik empfohlen werden**, soweit die zugrunde liegende *APC*-Keimbahnmutation in der Familie identifiziert werden konnte.
- Risikopersonen, bei denen die Mutation bestätigt oder nicht ausgeschlossen werden konnte, sollten **ab dem 10. Lebensjahr jährlich rektosigmoidoskopiert werden. Bei Nachweis von Adenomen soll eine komplette Koloskopie erfolgen und bis zur Proktokolektomie** jährlich wiederholt werden.
- **Patienten mit klassischer FAP sollten prophylaktisch** und unabhängig vom Ergebnis der molekulargenetischen Testung – wann immer **möglich kontinenz-erhaltend – proktokolektomiert** werden, wenn vertretbar erst nach Abschluss der Pubertät.
- **Nach einer Proktokolektomie soll regelmäßig eine Pouchoskopie** erfolgen. Bei Patienten mit erhaltenem Rektumstumpf soll regelmäßig eine Rektoskopie durchgeführt werden, wobei das Untersuchungsintervall 12 Monate nicht überschreiten soll.
- Eine **Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und Duodenoskopie** (Seitblickoptik) mit besonderer Inspektion der Papillenregion sollte **spätestens ab dem 25.–30. Lebensjahr** durchgeführt werden. Bei unauffälligem Befund wird ein 3-Jahres-Intervall empfohlen. Das Intervall sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad vorhandener Adenome auf bis zu einem Jahr verkürzt werden. Bei Nachweis von Duodenal-/Papillenadenomen ist die Indikation zur endoskopischen Polypektomie zu überprüfen. Bei schwergradiger Duodenalpolyposis und invasivem nicht-fermetastasiertem Karzinom besteht eine Indikation zur operativen Resektion.
- Eine **jährliche Sonographie der Schilddrüse** kann ab dem 15. Lebensjahr bei weiblichen FAP-Patientinnen durchgeführt werden.



Ein Patient mit einer **Attenuierten FAP (AFAP)** sollte in Abhängigkeit von Alter, Polypenzahl und histologischem Befund therapiert werden. Bei endoskopisch nicht beherrschbarer Polyposis ist eine Kolektomie indiziert. Patienten, die nicht kolektomiert sind, sollten zeitlebens jedes Jahr koloskopiert werden.

Risikopersonen aus Familien mit AFAP sollten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung im Alter von 15 Jahren erstmals koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, sollten diese Personen ab dem 20. Lebensjahr jährlich koloskopiert werden.

Da die klinische Ausprägung stark variieren kann, ist die Therapieentscheidung individuell abzuwägen. Da extrakolonische Manifestationen genau wie bei der klassischen FAP auftreten können, gelten diesbezüglich die Empfehlungen für die klassische FAP. Bis zu welchem Alter Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopersonen mit unauffälligem endoskopischem Befund fortgeführt werden sollen, ist aufgrund der Datenlage derzeit unklar.

Geschwister eines Patienten mit **MUTYH assoziierter FAP (MAP)** haben aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs ein Erkrankungsrisiko von 25 % und gelten als Risikopersonen. Diesen sollte ab dem 18.–20. Lebensjahr im Anschluss an eine humangenetische Beratung eine prädiktive genetische Diagnostik angeboten werden

Für Verwandte eines MAP-Patienten, bei denen lediglich eine von zwei der beim Indexpatienten nachgewiesenen *MUTYH*-Mutationen vorliegt (heterozygote Anlageträger) wie den Eltern, werden Vorsorgeuntersuchungen wie bei erstgradig Verwandten eines Patienten mit sporadischem KRK empfohlen (d. h. erste Koloskopie spätestens mit 40–45 Jahren oder 10 Jahre vor dem frühesten Manifestationsalter in der Familie bei einem Untersuchungsintervall von 10 Jahren), da davon ausgegangen werden kann, dass auch heterozygote Anlageträger ein geringgradig erhöhtes Risiko für ein KRK im fortgeschrittenen Alter tragen.

Asymptomatische *MUTYH*-Mutationsträger (mit Mutationen in beiden Genkopien) sollten im Alter von 18–20 Jahren erstmals koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, sollten diese Patienten weiterhin überwacht werden. Ein Patient mit einer MAP sollte in Abhängigkeit von Alter, Polypenzahl und histologischem Befund therapiert werden. Bei endoskopisch nicht beherrschbarer Polyposis ist eine Kolektomie indiziert. Patienten, die nicht kolektomiert sind, sollen zeitlebens jedes Jahr koloskopiert werden. Eine ÖGD und Duodenoskopie (Seitblickoptik) mit besonderer Inspektion der Papillenregion soll ab dem 25.–30. Lebensjahr mindestens alle drei Jahre durchgeführt werden. Spezifische Vorsorgeuntersuchungen für extraintestinale Manifestationen sind bei MAP-Patienten nicht gerechtfertigt.

Nicht-adenomatöse Polyposis-Syndrome

Hierzu zählen u. a. die hamartomatösen Polyposis-Syndrome: Peutz-Jeghers-Syndrom, Familiäre Juvenile Polyposis und Cowden-Syndrom (Tab. 5).

Die Differenzialdiagnose der nicht-adenomatösen Polyposis-Syndrome kann in Einzelfällen sehr schwierig sein und erfordert das

interdisziplinäre Zusammenwirken von Gastroenterologen, Chirurgen, Pathologen, Humangenetikern, Radiologen und anderen klinischen Fachdisziplinen (vor allem Gynäkologie, Urologie). Die Diagnose und klinische Betreuung der Patienten sollte daher in Abstimmung und Zusammenarbeit mit Zentren erfolgen, die Erfahrung mit diesen Syndromen haben.

Tab. 5:
Syndrome mit überwiegend hamartomatösen Polypen (modifiziert nach Aretz, 2010)

Krankheit	Gen	Polypen-zahl	Polypen Lokalisation	Lebenszeitrisiko für KRK	weitere Symptome
Peutz-Jeghers-Syndrom	<i>STK11 (LKB1)</i>	< 20	Dünndarm, Dickdarm, Magen	40 %	Mukokutane/periorale Hyperpigmentierungen, Ovarialtumoren, Brustkrebs, Pancreas-Ca, Cervix-Ca
Familiäre juvenile Polyposis	<i>SMAD4 BMPR1A +PTEN</i>	5 bis Hunderte	Dünndarm, Dickdarm, Magen	> 90 %?	Bei <i>SMAD4</i> -Mutationsträgern: hereditäre, hämorrhagische Teleangiectasien in ca. 20 %, Magenpolypen und -karzinome
Cowden-Syndrom	<i>PTEN</i>	Multiple	Dünndarm, Dickdarm, Magen	Gering	Mukokutane Tumoren, Brustkrebs, Endometrium-Ca, Schilddrüsen-Ca, andere hamartomatöse Tumoren

Die hamartomatösen Polypen von Patienten mit **Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)** zeigen eine charakteristische Histologie, wegweisend für die Diagnose sind darüber hinaus die charakteristischen perioralen Pigmentierungen, die meist schon vor dem 5. Lebensjahr nachweisbar sind, im Laufe des Lebens aber oft abblassen. Das Manifestationsalter ist sehr variabel. Die Erkrankung kann bereits im frühen Kindesalter durch eine Invagination oder obstruktiven Ileus und eine chronisch gastrointestinale Blutung mit sekundärer Anämie imponieren. Das PJS disponiert zu einem breiten Spektrum gut- und bösartiger Tumore wie Brustkrebs, Pankreas-Ca., Ovarialtumoren.

Das kumulative Lebenszeitrisiko für einen malignen Tumor wird mit 85–90 % angegeben. Für Tumore im gesamten Gastrointestinaltrakt besteht ein kumulatives Lebenszeitrisiko von ca. 60 %, das KRK-Risiko allein beläuft sich auf ca. 40 %. Tumore treten selten vor dem 30. Lebensjahr auf, das Risiko steigt dabei nach dem 50. Lebensjahr rasch an. Das Lebenszeitrisiko für gynäkologische Tumore wird mit ca. 15 % angegeben. Ovarialtumoren bei PJS werden zum Teil bereits auch bei jungen Mädchen diagnostiziert. Cervixkarzinome treten mit einem Lebenszeitrisiko von fast 10 % auf und entsprechen histologisch in mehr als drei Viertel der Fälle einem Adenoma malignum.

Solitäre juvenile Polypen sind die häufigsten Polypen des Kindes- und Jugendalters und sind in der Regel harmlos. Von der **familiären juvenilen Polyposis** sollte erst gesprochen werden, wenn mehr als 5 Polypen mit typischer Histologie im Kolorektum bzw. multiple Polypen im GI-Trakt oder ein oder mehrere Polypen bei positiver Familienanamnese nachgewiesen wurden. In einem nennenswerten Teil der genetisch gesicherten Fälle wird die juvenile Polyposis initial als Colitis ulcerosa oder hyperplastische Polyposis fehlgedeutet. Typisch ist eine exsudative Enteropathie mit begleitender Entwicklungsverzögerung.

Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines KRK beträgt bis zu 70 %. Bei sehr schweren frühmanifesten Verläufen ist an die seltene **juvenile Polyposis des Kleinkindesalters** zu denken. Die endoskopisch-histologische Abgrenzung einer juvenilen Polyposis vom auf *PTEN*-Mutationen beruhenden Cowden-Syndrom kann ebenfalls Probleme bereiten und erfolgt in der Regel durch das im Vordergrund stehende extraintestinale Tumorspektrum und die Molekulargenetik.

Das **Cowden-Syndrom** wird heute zusammen mit weiteren Varianten als *PTEN*-Hamartoma-Syndrom bezeichnet. Kolorektale Polypen treten bei weniger als 10 % der Betroffenen auf und sind hierbei kein Leitsymptom, sie besitzen ein allenfalls geringes malignes Potenzial. Typisch ist eine Makrozephalie. Beim Cowden-Syndrom ist insbesondere das Risiko für Mamma- und Schilddrüsenkarzinome erhöht. Weiterhin wurden erhöhte Risiken für Karzinome des Endometriums und der Nieren sowie für Melanome beschrieben.

Vorsorgeprogramme

Spezielle Vorsorgeprogramme bzw. Empfehlungen für die genannten Entitäten haben aufgrund der begrenzten Datenlage eine nur eingeschränkte Verbindlichkeit. Sie richten sich nach dem jeweiligen Tumorspektrum und hinsichtlich der kolorektalen Tumore nach deren Auftreten im Rahmen des Syndroms (s. Aretz, 2010).

Umfassende interdisziplinäre Beratung betroffener Familien ist von entscheidender Bedeutung

Umfassende humangenetische und fachärztliche Beratungen sind für betroffene Familien und Risikopersonen von besonderer Bedeutung. In der humangenetischen Beratung wird ermittelt, ob überhaupt eine spezielle Risikosituation besteht und eine genetische Testung sinnvoll sein kann. Der individuelle Sachverhalt wird den Ratsuchenden verständlich erklärt und danach schriftlich zusammengefasst.

Die Diagnose erblicher Darmkrebs kann für betroffene Familien wichtige Konsequenzen haben:

Wichtige Konsequenzen für betroffene Familien

- Anlageträger/-innen können Vorsorge- und Therapieoptionen in Anspruch nehmen.
- Nahe Verwandte betroffener Personen (Risikopersonen) haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls die krankheitsverursachende Mutation zu tragen. Es beträgt für Kinder von Anlageträgern 50 %, die selbst wiederum ein stark erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen. Risikopersonen und gesicherten Anlageträgern wird empfohlen das spezielle engmaschige Vorsorgeprogramm wahrzunehmen, das die Früherkennung erleichtern und damit die Heilungschancen deutlich verbessern kann.

Eine prädiktive genetische Analyse kann bei einer Risikoperson nur dann zum Ausschluss eines erhöhten Erkrankungsrisikos führen, wenn bei einer betroffenen Person der Familie die verantwortliche Mutation nachgewiesen wurde.

Bei dieser Fragestellung sollte daher in jedem Fall die molekulargenetische Diagnose-sicherung bei einer betroffenen Person erfolgen. In Familien, in denen eine betroffene Person nicht untersucht werden kann bzw. bereits verstorben ist, sollte überlegt werden, ob eine molekulargenetische Analyse aus Tumormaterial einer betroffenen Person der Familie möglich ist.

Vor der Entscheidung zur molekulargenetischen Untersuchung sollen Risikopersonen im Rahmen einer genetischen Beratung umfassend beraten werden. Die Entscheidung für oder gegen eine molekulargenetische Testung ist immer individuell und persönlich.

Die in der AWMF-Leitlinie Mammakarzinom ausgeführten Überlegungen zur genetischen Testung gelten entsprechend auch für den familiären Darmkrebs. Danach soll die humangenetische Beratung eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen, die eine umfassende Information in den Entscheidungsprozess voraussetzt.

Bei der Risikoberatung vor der genetischen Testung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden:

- Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation
- Erkrankungsrisiken bei positivem Befund
- Nutzen präventiver und therapeutischer Optionen einschließlich der Option, nichts zu tun
- Wahrscheinlichkeit falsch negativer Befunde
- Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen.

Nach Erhalt des molekulargenetischen Befundes sollten in der Beratung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden:

- Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom genetischen Befund, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf)
- Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse der intensivierte Früherkennung
- Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien)
- Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen
- Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes ohne präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps
- Gegebenenfalls Risiken für assoziierte Tumoren
- Psychoonkologische Beratungsangebote

Wie wird eine genetische Untersuchung veranlasst?

Bei einer erkrankten Person kann nach umfassender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung ein diagnostischer molekulargenetischer Test von jedem Arzt veranlasst werden. Eine vorhergehende genetische Beratung – die bei uns erfolgen kann – ist unbedingt zu empfehlen (siehe Seite 12: Wem sollte eine molekulargenetische bzw. genetische Mutationsanalyse angeboten werden?).

Eine prädiktive Testung bei einer bisher nicht betroffenen Risikoperson darf nach dem GenDG nur nach einer genetischen Beratung veranlasst werden. Die Beratung darf nur durch Fachärzte für Humangenetik, Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik oder der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung erfolgen.

Bei weitergehenden Fragen, z. B. zu konkreten Einzelfällen, stehen Ihnen die Mitarbeiter des LADR Fachbereichs Humangenetik gern zur Verfügung (T: 02361 30 00-201). Hier können auch Termine zur genetischen Beratung vereinbart werden.

Für Patienten und Risikopersonen steht ein LADR Informationsblatt „Erblicher Darmkrebs“ zur Verfügung (Best.-Nr. 116477).

Die Analyse erfordert eine 4 ml EDTA-Probe, die zusammen mit einer Einwilligungserklärung an das LADR Laborzentrum Recklinghausen, Abteilung Humangenetik, eingesandt werden kann.

Fachbereich Humangenetik

LADR Laborzentrum Recklinghausen

LADR MVZ Dres. Bachg, Haselhorst & Kollegen
Recklinghausen GbR
Fachbereich Humangenetik
Berghäuser Straße 295
45659 Recklinghausen
T: 02361 30 00 - 201
F: 02361 30 00 - 211
humangenetik@LADR.de
www.LADR.de

PD. Dr. med. Bianca Mitterski

Fachärztin für Humangenetik;
Ärztliche Leitung Humangenetik

PD. Dr. rer. nat. Larissa Arning

Fachhumangenetikerin

Dr. rer. nat. Beatrix Böckmann

Dipl. Biologin, Molekulargenetik

Dipl. Biologin Anne Purczeld

Zytogenetik

Prof. Dr. med. Klaus Zerres

Facharzt für Humangenetik

Fachliteratur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 16.09.2019]
2. Kohlmann W, Gruber SB: Lynch Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. 2004 Feb 5 [updated 2018 Apr 12]
3. Jasperson KW, Patel SG and Ahnen DJ, APC-Associated Polyposis Conditions. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. 2004 Feb 5 [updated 2018 Apr 12]
4. Aretz S. Differenzialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. Deutsches Ärzteblatt 2010;107:163–173

Alle Rechte – auch der auszugsweisen Wiedergabe – vorbehalten.

© LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR 2020,
Bildrechte bei den jeweiligen Fotografen und Bildarchiven.

Die Autoren haben das Werk mit großer Sorgfalt und nach ihrem aktuellen Wissensstand zusammengestellt. Da die Medizin sich ständig weiterentwickelt, sollten bei Verwendung in Diagnostik und Therapie alle Angaben immer den jeweiligen Beipackzetteln und Fachinformationen der Hersteller entnommen werden. Sollten Sie auf Unstimmigkeiten stoßen oder Rückfragen haben, kontaktieren Sie uns bitte.



LADR

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 03302 20 60-100
**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,
Geesthacht**
T: 04152 803-0

Partner des Labor-
verbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

Diese GbR dient aus-
schließlich der Präsen-
tation des LADR Labor-
verbundes unabhängiger
LADR Einzelgesellschaften.